

# Трициклични антидепресанти (амитриптилин) и мястото им в лечението на болезнената диабетна полиневропатия

Д-р Любина Тодорова<sup>1</sup>, проф. Славина Сурчева<sup>2</sup>, д-р Валери Цеков<sup>3</sup>,  
проф. Димитър Масларов<sup>4</sup>, чл.-кор. проф. Мила Власковска<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Изпълнителна агенция по лекарствата

<sup>2</sup>Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет,  
Медицински университет, София

<sup>3</sup>Българска асоциация по иновативна медицина

<sup>4</sup>Клиника по неврология, Първа МБАЛ – София

## Резюме

Лечението на невропатната болка е терапевтично предизвикателство за много пациенти с невропатия. В статията се прави преглед на актуалните публикации в областта на лечението на болката при болезнената диабетна полиневропатия (ДП) и мястото на трицикличните антидепресанти (ТСА), по-специално на амитриптилин, като фармакологичен профил и ефективност с оглед на възможността за по-широкото им използване в съвременните терапевтични стратегии у нас.

**Ключови думи:** невропатна болка, диабет, амитриптилин

## Tricyclic antidepressants for treatment of painful diabetic neuropathy

Lubina Todorova<sup>1</sup>, Slavina Surcheva<sup>2</sup>, Valery Tzekov<sup>3</sup>,  
Dimitar Maslarov<sup>4</sup>, Mila Vlaskovska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bulgarian Drug Agency

<sup>2</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia

<sup>3</sup>Bulgarian Association of Innovative Medicine

<sup>4</sup>Neurology Department, First MHAТ-Sofia

### Abstract

Treatment of neuropathic pain is a therapeutic challenge for many patients with neuropathy and their physicians. This article reviews the recent scientific publications on the treatment of pain in painful diabetic polyneuropathy (DP) and place of tricyclic antidepressants (TCA, particularly amitriptyline), their pharmacological profile and efficacy in the therapy. The aim was to find their role as an alternative treatment for people with PDN and options for wider use in contemporary therapeutic strategies in the country.

**Key words:** neuropathic pain, diabetes, amitriptyline

Захарният диабет тип 2 е социално значимо заболяване, без разлика в разпределението по пол. Очакванията са, че към 2030 г. ще засегне приблизително 366 милиона пациенти<sup>2</sup>. Нарастващият брой пациенти със захарен диабет предполага все по-голям брой хора, страдащи от неговите усложнения. Диабетната сензорна полиневропатия (ДП) е най-честото усложнение на захарния диабет, засягащо приблизително 50% от пациентите с диабет тип 1 и 2. Епидемиологичните данни за разпространението на това усложнение на територията на Европа показват стабилна тенденция към увеличаване на честотата му (Pirart et al.<sup>2</sup>). ДП може да се прояви във всяка възраст, но е по-честа с напредване на

възрастта и тежестта и продължителността на захарния диабет.

ДП има различни форми и прояви, като едно от честите и инвалидизиращи състояния е болезнената диабетна полиневропатия, при която пациентите се оплакват от парестезии, изтръпване и мравучкане на крайниците (глани и стъпала) и от неприятни болкови усещания с характерните особености на невропатната болка. Невропатната болка е мъчителна като изживяване по своя характер и трудно подаваща се на лечение. Симптомите включват боджежи/изтръпване, изгаряща остра, пронизваща, прищракваща болка; налице винаги е алодиния и хипералгезия. Болката е най-честото състояние, кое-

то води пациента при лекаря. Невропатната болка повлиява негативно на качеството на живот на пациентите, интерферира с техните обичайни дейности, настроение, двигателна активност, работа, социална активност, сън, почивка и др.

Патогенезата на диабетната невропатия е сложна и точните механизми все още не са напълно изяснени. Няма разлика в честотата на изява и при двата типа диабет и корелира с продължителността на диабета, лошия гликемичен контрол, наличието на ретинопатия и нефропатия<sup>3</sup>. В основата на ДН е хипергликемията, която засяга нервната тъкан, вероятно чрез два основни механизма: съдови и метаболитни нарушения<sup>3, 4</sup>. В последните години се налага становището за невроимунни/възпалителни процеси в патогенезата на персистиращата болка при диабет. Активацията на не-невронални клетки (микроглия, астроцити, имунни клетки) е важен фактор във възникването и развитието на невропатичната болка и при диабет (хипергликемия) е налице тяхното активиране в задните рога на гръбначния мозък<sup>3-8</sup>.

Данни за разбирането на тези механизми се натрупват както от клинични проучвания, така и от изследвания на животински модели на диабет тип 1 и 2, които са водещи и за търсенето на механизъм-насочено лечение.

С оглед на прогресивното застаряване на населението у нас и повишаването на честотата на диабет тип 2, това състояние все повече ще представлява сериозен медицински и социален проблем, който налага търсене на ефикасни средства за лечение или облекчаване на болковия синдром. Лечение то на невропатната болка е обект на многобройни и дългогодишни проучвания, публикации и клинични проучвания. Публикувани са няколко терапевтични консенсуса за лечение на това състояние. В основата на всички указания и ръководства стоят няколко групи активни вещества: антиконвулсанти, антидепресанти, опиоиди, антиаритмици, канабиноиди, антиоксиданти (алфа-липоева киселина), транскетолоазни активатори (тиамини), локално прилагани средства и др.<sup>9</sup>

Трицикличните антидепресанти са сред най-добрите проучените лекарства при експериментален диабет и те са първа линия в клиничната терапия на диабетната невропатна болка<sup>10</sup>.

Трицикличните антидепресанти са група активни вещества, известни в медицинската практика от началото на 50-те години на миналия век, с основно терапевтично показание „симптоми на депресия (особено при необходимост от седирание на пациентите) и enuresis nocturna, след изключване на органична патология“<sup>11</sup>.

В България разрешение за употреба имат само три активни вещества от групата на трицикличните антидепресанти: amitriptyline, clomipramine и paroxetine. Одобрените терапевтични показания на тези продукти в страната са за лечение на различни депресивни състояния<sup>12</sup>.

Същевременно трицикличните антидепресанти (ТСА), като амитриптилин, са одобрени като лекарства на първи избор за лечение на невропатната болка успоредно с някои антиепилептици. Приема се, че механизмът им на действие е свързан с инхибиране на обратното захващане на норадреналин (норепинефрин) и/или серотонин в централната нервна система. Все пак те имат и други възможни механизми на действие, включително алфа-адренергична блокада, ефекти върху натриевите канали и NMDA-рецепторен антагонизъм<sup>13</sup>. В клинични проучвания неселективните ТСА (амитриптилин, клонипрамин) са по-ефективни при невропатична болка в сравнение с относително селективните (НА) рептейкови блокери (дезипрамин, мапротилин)<sup>14</sup>. Клиничното приложение на ТСА често се ограничава от известните им нежелани лекарствени реакции като седация, хипотония, сухота в устата и сърдечно-съдови усложнения, които са особено неблагоприятни при пациенти в старческа възраст. Независимо от това, амитриптилин е активно вещество с установена ефективност в лечението на болковия синдром при болезнена ДП. Vrethem M, Boivie J, Arngqvist H, Holmgren H, Lindstrom T, Thorell LH провеждат проучване, при което като първична крайна точка за ефикасност е използвано 20% намаление на усещането за болка. Установяват, че респондерите спрямо амитриптилин са с 43% повече спрямо плацебо<sup>15</sup>. Още две проучвания от края на ХХ в. доказват значително намаление на интензитета на болката с амитриптилин<sup>16</sup>.

В публикуваните препоръки за лечение на невропатната болка намират място и други ТСА като имипрамин и нортриптилин, но резултатите от клиничните проучвания относно тяхната ефикасност при болезнена ДП остават неубедителни<sup>17</sup>. Независимо от това, все още имипрамин се предпочита в някои случаи поради по-добрия му профил на безопасност.

С оглед на горните факти, целта на този материал е да направи преглед на актуалните публикации в областта на лечението на невропатната болка при болезнена ДП и мястото на ТСА с идеята, че трицикличните антидепресанти, и по-специално амитриптилин, биха могли да бъдат по-широко използвани в съвременните терапевтични стратегии у нас.

Същите са с ниска цена като стари и добре известни активни вещества с широко приложение

(well-established use). Това обаче се ограничава до известна степен от факта, че употребата им като „обезболяващи“ в Европа и България в частност е извън одобрените от регулатора терапевтични показания, т.е. така наречената off-label use. Последният факт от своя страна означава, че същите не могат да бъдат реимбурсирани за това показание. Справка в регистъра на пределните продажни цени на лекарствените продукти, публикуван на интернет страницата на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти, показва, че Амитриптилин Мега таблетки от 10 mg е с регистрирана продажна цена от 4.20 лв. за опаковка, като същевременно не е включен в Приложение 1.

При проведеното търсене в научната литература с ключови думи „невропатна болка“ и „амитриптилин“ в базата данни PubMed бяха открити 1050 публикации. След селектирането им по години за последните две години се откриха няколко публикации.

Последният преглед на публикации в тази област, публикуван в базата данни Cochrane, е от 2007 г. При изготвянето му са прегледани рандомизирани, контролирани клинични проучвания с антидепресанти, проведени с цел лечение на невропатната болка, публикувани в периода 1996–2005 г. Оценени са 61 от тях, тъй като останалите по преценка на авторите не отговарят на условията за достоверност. При анализа е установено, че трицикличните антидепресанти са ефективни и имат NNT (Number-Needed-to-Treat) 3.6%, относителен риск 2.1% (CI 95% 1.8–2.5) при постигане на поне умерено облекчаване на болката. Според наличните данни по онова време доказателствата за ефикасност на SSRIs са били все още недостатъчни, а SNRIs не са били проучвани. През 2010 г. е публикувано проучване за ролята на SSRIs и SNRIs, което обхваща преглед на научните публикации за периода 1999–2009 г. Авторите стигат до извода, че SSRIs и SNRIs могат да се имат предвид в лечението на болезнена диабетна полиневропатия (особено SNRIs), ако приложението на TCA и антиепилептици е неефективно или съществуват противопоказания за употребата им<sup>18</sup>.

Във Великобритания за периода 2002–2005 г. е констатирана тенденция към все по-честа употреба на трицикличните антидепресанти и антиепилептици за лечението на невропатната болка спрямо неопиодните аналгетици. Авторите на публикацията<sup>19</sup> са идентифицирали пет кохорти пациенти с болкови синдром: постхерпетична невралгия, фантомна болка, болезнена диабетна полиневропатия, постоперативна и болка в зърба с невропатен характер. Предписваната им терапия е включвала аналгетици (без АСК 100 mg), анестетици (прилагани перорално, локално или интравенозно), антиепилептици и антидепресанти. Сред

останалите групи пациенти са били включени 5340 с болезнена диабетна полиневропатия. Годишната честота е 3.1/10 000 с интервал на доверителност (CI 95% 3.0, 3.2). Честотата на заболяването нараства с възрастта на пациентите, както и във времето (от 49 до 62 на 10 000, средно 53). Диагнозата на пациентите е била потвърдена посредством въпросници, попълвани от тях и от личните им лекари, подбрани на случаен принцип. Резултатите показват, че най-често като средство на първи избор е използван амитриптилин под формата на монотерапия или като елемент на комбинирана терапия (70.5%). При 25.4% от пациентите с БДП като първа линия терапия е използван аналгетик (опиоиден или неопиоиден). Предписването на TCA е в съответствие с настоящите фармакотерапевтични ръководства в UK (UK National Institute for Clinical Excellence [NICE])<sup>20</sup>.

Проспективно открито сравнително проучване с променящи се дози на монотерапия или адювантна терапия с амитриптилин или нортриптилин<sup>21</sup> при свързана с БДП невропатна болка е установило, че амитриптилин и нортриптилин са еквивалентни по отношение на ефикасността и честотата на нежеланите лекарствени реакции и прекъсване на лечението поради непоносимост (23–26% от пациентите). Резултатите са получени след проследяване на 228 пациенти в продължение на 6 месеца.

През ноември 2012 г. в Journal of Family Practice е цитиран мета-анализ на две рандомизирани клинични проучвания с общ брой пациенти 77 (N=77), сравняващи амитриптилин (25–90 mg/ден) с габапентин (900–2400 mg/ден). Не са установени значими различия между двете лекарства при лечение на БДП (относителен риск=0.99; 95% CI, 0.69–1.38). Едно рандомизирано, двойно-сляпо crossover проучване, включващо 58 пациенти с диабетна полиневропатия, е сравнило дулоксетин (20–60 mg/ден) с амитриптилин (10–50 mg/ден). След 6 седмици 59% от пациентите на дулоксетин и 55% от пациентите на амитриптилин са получили с повече от 50% намаление на интензитета на болката. Приема се, че 4% разлика нямат статистическо и клинично значение. В резултат на това Американската диабетна асоциация препоръчва TCA като първа линия лечение за болезнена диабетна полиневропатия<sup>22</sup>.

Доклад на Американската асоциация по неврология и Американската асоциация по невромускулна и електрофизиологична медицина, публикуван през ноември 2011 г. в списание *Neurology* (The Official Journal of the American Academy of Neurology), потвърждава ефикасността на TCA и в частност на амитриптилин в облекчаването на болката при диабетна полиневропатия.

През 2012 г. са публикувани резултатите от двойно-сляпо, рандомизирано, с паралелни групи кли-

нично проучване на пациенти с диабет тип 1 и 2 и болезнена диабетна полиневропатия. Всяка терапевтична група е имала 8-дневен период на „заслепване“, период на включване с плацебо, последвани от 14 дни лечение с ниска доза и 14 дни терапия с висока доза. В края на всеки период на титриране на дозата са били определяни субективното усещане за болка и способността за извършване на ежедневни дейности. В проучването са използвани амитриптилин, дулоксетин и прегабалин. Всички използвани активни вещества са били значително по-ефективни в овладяването на болката спрямо плацебо, като при нито едно от тях не е наблюдавана по-висока ефективност спрямо останалите две. В заключение авторите на статията считат, че няма съществена разлика в аналгетичната ефикасност на трите лекарства. Независимо от това, са констатирани различия във вторичните показатели, които вероятно биха били от значение при избор на подходяща терапевтична стратегия за всеки отделен пациент<sup>23</sup>.

Задълбоченият преглед на множество публикации навежда на извода, че амитриптилин има своето място в лечението на невропатната болка като цяло и в частност – на болезнената диабетна полиневропатия. Въпреки че са ефективни, ТСА се използват сравнително рядко, тъй като предозирването им води до токсични прояви. Най-честите НРР са свързани с тяхното мускарин-блокиращо, хистамин-блокиращо и алфа<sub>1</sub>-адренолитично действие. Проявяват антихолинергични свойства, поради което не са особено подходящи при пациенти в старческа възраст. Не се препоръчват и при пациенти с доброкачествена хиперплазия на простатата и/или ретенция на урина, тесноъгълна глаукома и хронична констипация. Нежеланите лекарствени реакции са главна причина за спиране на лечението. Основни рискови фактори за проявата им освен фармакологичното действие на лекарството включват напредналата възраст на пациентите, съпътстващите заболявания (ритъмни нарушения, ХСН и др.), полипрагмазия, прием на алкохол, влошена когнитивна функция на пациентите и др. Имайки предвид, че пациентите със захарен диабет тип 2 обикновено са и с придружаващи състояния или усложнения на диабета или са в старческа възраст, употребата на амитриптилин би следвало да бъде индивидуализирана.

Въз основа на представените факти и аргументи считаме, че при БДН след прецизиране на пациентите амитриптилин има своето място в комплексната терапия на болката при диабетна полиневропатия като първа линия лечение поради неговата доказана ефикасност и не по-лош профил на безопасност спрямо останалите ТСА и по-новите

блокери на обратното захващане на серотонина или норадреналина (SSRIs и SNRIs), както и поради по-ниската му цена.

## Речник на съкращенията

**ДП** – диабетна полиневропатия

**БДП** – болезнена диабетна полиневропатия

**ТСА** – трициклически антидепресанти

**NMDA** – N-метил-D-аспартат

**CI** – интервал на доверителност (confidence interval)

**SSRI** – селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (selective serotonin reuptake inhibitors)

**SNRIs** – селективни инхибитори на обратното захващане на норадреналина (selective norepinephrine reuptake inhibitors)

**АСК** – ацетилсалицилова киселина

**ХСН** – хронична сърдечна недостатъчност

## Литература

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diab Care*. 2004;27:1047-1053.
2. *Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (author's transl)*. [Article in French]. *Pirart J*. PMID: 892130; [PubMed - indexed for MEDLINE].
3. Pasnoor M, M Dimachkie, P Kluding, R Barohn Diabetic. Neuropathy Part 1 Overview and Symmetric. *Phenotypes Neurol Clin*. 2013;31:425-445.
4. Zychowska M, E Rojewska, B Przewlocka, J Mika. Mechanisms and pharmacology of diabetic neuropathy – experimental and clinical studies. *Pharmacological Reports*. 2013;65:1601-1610.
5. Tsuda M, Ueno H, Kataoka A, Tozaki-Saitoh H, Inoue K. Activation of dorsal horn microglia contributes to diabetes-induced tactile allodynia via extracellular signal-regulated protein kinase signaling. *Glia*. 2008;56:378-386.
6. Mika J, Osikowicz M, Rojewska E, Korostyński M, Wawrzczak-Bargieła A, Przewocki R, Przewocka B: Differential activation of spinal microglial and astroglial cells in a mouse model of peripheral neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2009;623:65-72.
7. Surcheva S., Surchev L, Milev M., Kasakov L, Vlaskovska M. Possible involvement of spinal glial cells and glutamatergic transmission in streptozotocin-induced neuropathic pain in rats. *J. Biomed. Clin. Res*. 2009;2(1):26-30.
8. Surcheva, S., Surchev, K., Surchev, L., Vlaskovska, M. Spinal microglial activation and expression of IL-1β in different models of neuropathic pain. *Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences* 2012;65(1):121-126.
9. AAN, AANEM, and AAPM&R evidence-based guidelines for the treatment of painful diabetic neuropathy. *Muscle Nerve*. 2011;000:000-000.
10. Devitt M. AAN, AANEM, and AAPM Publish Guideline for Treatment of Painful Diabetic Neuropathy. *Neurology*. May 2011; <http://www.neurology.org/content/76/20/1758.full.html>
11. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/8063/SPC/Amitriptyline+Hydrochloride+50mg+5ml+Oral+Solution/>
12. <http://www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/lud100766d.pdf>
13. Iyengar S, Webster AA, Hemrick-Luecke SK, Xu JY, Simmons RM. Efficacy of duloxetine, a potent and balanced serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor in persistent pain models in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;311:576-584 [PubMed: 15254142]=
14. Wolfe G.I. and J.R. Trivedi. Painful peripheral neuropathy and its Non-surgical treatment. *Muscle Nerve*. 2004;30:3-19.

**Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.**